BRONCHIOLITE AIGUË DU NOURRISSON

DOSSIER ÉLABORÉ SELON LES CONSEILS SCIENTIFIQUES DU PR BERTRAND CHEVALLIER ET DU DR GRÉGOIRE BENOIST

Service de pédiatrie, hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt, France

bertrand.chevallier@aphp.fr

gregoire.benoist@aphp.fr

B. Chevallier et G. Benoist déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.



CHASSENET / BSIP

La bronchiolite aiguë du nourrisson a chaque année un fort impact sur notre système de soins, avec un taux d'hospitalisation de 3 % chez les moins de 1 an. L'origine virale et les mécanismes physiopathologiques (obstruction mécanique liée majoritairement à des débris cellulaires, à l'hypersécrétion et à l'œdème) expliquent l'absence d'efficacité d'un grand nombre de traitements. La prise en charge repose avant tout sur les soins symptomatiques et les conseils de première importance que sont la désobstruction rhinopharyngée, l'alimentation fractionnée et l'identification des signes requérant une évaluation médicale. Les traitements inhalés ou la kinésithérapie respiratoire ne modifient ni l'évolution naturelle de l'infection ni le risque d'hospitalisation. Au-delà des conséquences à court terme, certains nourrissons vont avoir après un premier épisode de bronchiolite un risque de récidive d'épisodes de *wheezing*, modulé entre autres par l'hyperréactivité bronchique et l'atopie.

Grégoire Benoist

SOMMAIRE

P. 966 Épidémiologie **P. 968** Physiopathologie **P. 971** Traitements inhalés **P. 974** Kinésithérapie respiratoire **P. 975** Épisodes répétitifs et risque d'asthme

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Épidémiologie de la bronchiolite aiguë

La cause la plus fréquente de détresse respiratoire et d'hospitalisation

JACQUES BROUARD*, **, LÉA TRAN*, AGATHE FLAMMANG*, ASTRID VABRET, *****

* Service de pédiatrie médicale, CHU de Caen, Caen, France

** Groupe de recherche sur l'adaptation microbienne (GRAM2), Normandie Université, UNICAEN, UNIROUEN, Caen, France

*** Laboratoire de virologie, CHU de Caen, Caen, France

brouard-j@chu-caen.fr

J. Brouard déclare des interventions ponctuelles pour Novartis (*board* « Asthme grave et mucoviscidose ») et Astra-Zeneca (*board* « Grippe enfant »), Pasteur-Merrieux, MSD et ALK ; et avoir été pris en charge lors de congrès par ALK, Astra-Zeneca, Nestlé et Novartis.

L. Tran, A. Flammang et A. Vabret déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Toutes les études épidémiologiques soulignent le lourd impact des infections respiratoires basses, dont la bronchiolite, sur la santé des nourrissons. Ces données sont à interpréter selon le cadre nosologique de la maladie (différence de définition entre l'Europe et les États-Unis), la méthodologie d'inclusion (actif prospectif *vs* bases de données hospitalières), l'objectif de la recherche (clinique, virologique, médico- économique).

Une des principales causes infectieuses d'hospitalisation

Environ 20 % de la cohorte annuelle des naissances aura recours à une prise en charge ambulatoire pour une atteinte respiratoire, entre 2 et 3 % des nourrissons de moins de 12 mois seront hospitalisés avec un diagnostic clinique de bronchiolite.[1]

Aux États-Unis, la bronchiolite est la première cause infectieuse d'hospitalisation chez l'enfant de moins de 1 an. Plusieurs études américaines ont évalué le recours au système de santé. L'une d'elle estimait le taux annuel d'hospitalisations pour bronchiolites liées au virus respiratoire syncytial (VRS) à 17‰ nourrissons de moins de 6 mois ; cette même population avait un taux de consultations annuelles aux urgences de pédiatrie à 55 ‰, tandis que ce taux montait à 132 ‰ pour les consultations liées à une infection respiratoire auprès d'un pédiatre de ville. L'incidence annuelle d'hospitalisations semble poursuivre son augmentation, passant de 12,9 ‰ en 1980 à 31,2 ‰ en 1996 chez les enfants de moins de 1 an, pour des raisons qui ne sont pas univoques (modifications socio-économiques, recommandations nationales, accès aux soins, etc.).[2]

En France, des données issues du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) portant sur l'année 2009, reprenant environ 30 000 hospitalisations d'enfants de moins de 12 mois, évaluent le taux d'hospitalisations pour bronchiolite à 35,8 ‰, dont 9,9 % avec prise en charge en réanimation ou en secteur de surveillance continue. La létalité est évaluée à 0,08 % (2/100 000 naissances vivantes), elle s'élève à 0,56 % en secteur de réanimation, le facteur de risque principal étant la présence d'une dysplasie broncho-pulmonaire (*odd ratio* [OR] : 6,7).[3]

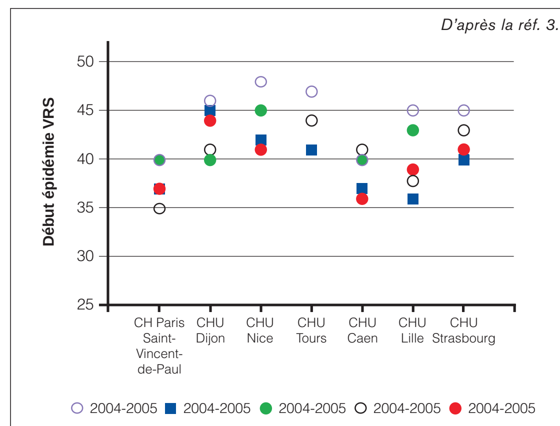


Figure 1. Début des épidémies à virus respiratoire syncytial (VRS) en France : semaines du premier isolement du VRS chez les enfants hospitalisés. En ordonnée : chiffres identifiant la semaine, et en cercles ou carrés colorés, épidémies de 2004 à 2008. En abscisse : localisation des centres hospitaliers universitaires (CHU).

La bronchiolite est une maladie infectieuse

Chaque année durant la période hivernale surviennent les épidémies virales. Celle liée au VRS est variable d'une année à l'autre, tant en intensité que pour la date du pic épidémique, sa durée est en moyenne de 6 semaines. La modélisation des épidémies n'a pu identifier le facteur causal de sa survenue ; pour une année donnée, il existe une variabilité de plusieurs semaines de la date d'arrivée du VRS suivant les régions (fig. 1).[4] L'épidémie de métapneumovirus chevauche celle du VRS, celle de la grippe succède le plus souvent au VRS, les virus para-influenza surviennent plutôt avant le VRS mais aussi au printemps comme les coronavirus ; les rhinovirus et les adénovirus sévissent toute l'année en fonction de leurs très nombreux sérotypes (fig. 2).

Les outils moléculaires de diagnostic permettent maintenant d'identifier un large panel de virus en lien avec un tableau clinique de bronchiolite. Plus l'enfant est jeune, plus le pathogène majoritaire est le VRS, isolé ou en co-infection, atteignant souvent 80 % des identifications virales. En l'absence d'exploration virologique, il est cliniquement impossible de distinguer le pathogène en cause, le VRS restant cependant lié significativement à la gravité clinique.[5] L'intérêt de cette identification est lié à la possibilité d'une intervention thérapeutique spé-

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

cifique disponible pour le virus influenza et en essai pour le VRS. Les techniques moléculaires sont extrêmement spécifiques et sensibles permettant de révéler des co-infections virales dont la pathogénie est controversée. La signification d'une identification du génome viral chez 10 à 30 % des enfants asymptomatiques est discutée : excrétion prolongée d'une infection antérieure, incubation avant l'expression clinique, infection persistante à bas grade.

Plus récemment, les interactions dans la modulation de la réponse immunitaire de l'hôte entre virus et microbiote nasopharyngé ont été analysées. L'étude du transcriptome lors de présence d'*Haemophilus influenzae* et de *Streptococcus pneumoniae* démontre une surexpression des gènes en lien avec la signalisation et l'activation neutrophilique, macrophagique et de récepteurs *toll-like*.[5]

Des nourrissons plus exposés que d'autres

Aux États-Unis, une surreprésentation de consultations et d'hospitalisations concerne les enfants d'origine hispanique et surtout ceux issus des tribus indiennes ou de l'Alaska, certaines régions de cet État ont un taux d'hospitalisations frôlant les 200/1 000 nourrissons. La combinaison de facteurs socio-économiques et d'accessibilité au système de santé rend compte de la gravité de l'atteinte respiratoire lors de la prise en charge initiale. Une méta-analyse a repris 20 études, de bonne qualité méthodologique, évaluant 18 facteurs de risque, 8 restent significativement associés à la sévérité de l'atteinte respiratoire avec les *odd ratios* (OR) suivants : OR : 1,96 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,44-2,67) pour la prématurité ; OR : 1,91 (IC à 95 % : 1,45-2,53) pour le faible poids de naissance ; OR : 1,23 (IC à 95 % : 1,13-1,33) pour le sexe masculin ; OR : 1,60 (IC à 95 % : 1,32-1,95) pour l'existence d'une fratrie ; OR : 1,36 (IC à 95 % : 1,24-1,50) en présence d'un tabagisme maternel ; OR : 1,47 (IC à 95 % : 1,16-1,87) en cas d'atopie ; OR : 2,24 (IC à 95 % : 1,56-3,20) en l'absence d'allaitement maternel ; OR : 1,94 (IC à 95 % : 1,29-2,93) si le logement est exigu.[7]

En France, les indicateurs retenus pour identifier les nourrissons les plus à risque de développer une forme grave sont ceux liés au terrain (contexte périnatal, âge, pathologies sous-jacentes respiratoire, cardiaque, neurologique, dysimmunitaire), ceux liés à l'intensité du tableau clinique (apnées, détresse respiratoire, retentissement général) ainsi qu'environnemental (tabagisme familial, accessibilité au système de soins, carence socio-éducative).

DIMINUER LA CIRCULATION DES VIRUS PNEUMOTROPES

En attendant les traitements spécifiques antiviraux dont la vaccination anti-VRS, la diminution du fardeau dû à la bronchiolite ne se fera que par l'éducation à la santé orientée vers la diminution de l'exposition et la transmission des virus pneumotropes.

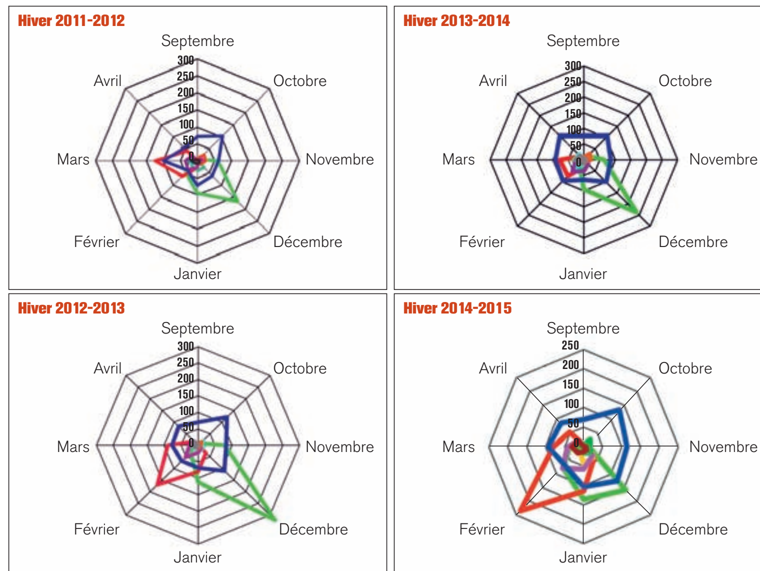


Figure 2. Identification virale lors de bronchiolites au cours de quatre épidémies hivernales au CHU de Caen.
Laboratoire de virologie, Pr Vabret

- Virus respiratoire syncytial
- Virus influenza A + B + C
- Métapneumovirus
- Adénovirus
- Coronavirus
- Picornavirus
- Virus para-influenza
- Bocavirus

RÉSUMÉ ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA BRONCHIOLITE AIGUË

La bronchiolite à virus respiratoire syncytial est chez le nourrisson la cause la plus fréquente de détresse respiratoire et d'hospitalisation. D'autres virus sont également identifiés (métapneumovirus, rhino/entérovirus, coronavirus, virus para-influenza et influenza, adénovirus…). Les recherches se développent sur la prévention et de nouvelles thérapeutiques.

SUMMARY BRONCHIOLITIS EPIDEMIOLOGY

Respiratory syncytial virus is the most important viral pathogen causing acute lower respiratory infection and infants hospitalizations. Other viruses are also identified (métapneumovirus, rhino/enterovirus, coronavirus, influenza, parainfluenza, adenovirus …). The research develops on new therapies and prevention.

RÉFÉRENCES

1. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. N Engl J Med 2016;374:1793-4.
2. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. JAMA 1999;282:1440-6.
3. Che D, Nicolau J, Bergounioux J, Perez T, Bitar D. Bronchiolite aiguë du nourrisson en France : bilan des cas hospitalisés en 2009 et facteurs de létalité. Arch Pediatr 2012;19:700-6.
4. Freymuth F, Vabret A, Dina J, et al. Les virus des bronchiolites aiguës. Arch Pediatr 2010;7:1192-201.
5. Laurent C, Dugué AE, Brouard J, et al. Viral epidemiology and severity of respiratory infections in infants in 2009: a prospective study. Pediatr Infect Dis J 2012;31:827-31.
6. de Steenhuijsen Piters WA, Heinonen S, Hasrat R, et al. Nasopharyngeal microbiota, host transcriptome and disease severity in children with respiratory syncytial virus infection. Am J Respir Crit Care Med 2016 May 2. doi:10.1164/rccm.201602-0220OC
7. Shi T, Balsells E, Wastnedge E et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2015;5:020416. doi:10.7189.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

FOCUS

Bronchiolite : une physiopathologie complexe mais qui permet d'orienter la prise en charge

JACQUES BROUARD*, **, LÉA TRAN*, AGATHE FLAMMANG*, ASTRID VABRET**, ***

* Service de pédiatrie médicale, CHU de Caen, Caen, France

** Groupe de recherche sur l'adaptation microbienne (GRAM2), Normandie Université, UNICAEN, UNIROUEN, Caen, France

*** Laboratoire de virologie, CHU de Caen, Caen, France

brouard-j@chu-caen.fr

J. Brouard déclare des interventions ponctuelles pour Novartis (*board* « Asthme grave et mucoviscidose ») et AstraZeneca (*board* « Grippe enfant »), Pasteur/Merrieux, MSD et ALK ; et avoir été pris en charge lors de congrès par ALK, AstraZeneca, Nestlé et Novartis.

L. Tran, A. Flammang et A. Vabret déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Bronchiolite est un terme descriptif anatomo-pathologique également utilisé pour définir une entité clinique chez le nourrisson. Sa physiopathologie est complexe mais permet d'envisager des orientations dans la prise en charge.

Histoire naturelle

Les bronchioles sont dépourvues de cartilage, elles sont situées entre la fin des bronches cartilagineuses conductrices et l'acinus. La jonction entre les bronchioles et les alvéoles constitue une zone de transition entre les cellules ciliées et les cellules de Clara (bronchioles) et les pneumocytes de types I et II (alvéoles). En cas d'obstruction de la bronchiole terminale, les possibilités de ventilation collatérale par les pores de Köhn se développent après la naissance. De la naissance jusqu'à l'âge de 3 ans, le développement est marqué par l'alvéolisation amenant le nombre initial de 20 millions d'alvéoles à 300 millions, potentiel terminal. Les conséquences immédiates et au long cours d'une agression virale sur l'organe cible pulmonaire dépendent de son stade de croissance et de maturation ainsi que du potentiel de réparation.

L'infection virale non compliquée comporte trois phases plus ou moins intriquées et de durées différentes en fonction du virus, de l'environnement, de l'âge et du patrimoine génétique de l'hôte. La phase initiale correspond à l'infection de l'ensemble des voies respiratoires par le virus qui se réplique dans l'épithélium cilié. La deuxième phase immuno-inflammatoire débute très tôt, dès l'effet cytopathique direct par le virus ; cette réponse locale inflammatoire de l'hôte joue un rôle fondamental dans le développement des symptômes et la sévérité de la maladie. Elle dure habituellement entre 7 et 10 jours. En fonction du virus causal, l'intensité de la déciliation, de la nécrose cellulaire, de la desquamation cellulaire avec leurs conséquences mécaniques endoluminales est variable : augmentation de la sécrétion de mucus, obstruction bronchiolaire et bronchoconstriction, collapsus alvéolaire, réduction des territoires ventilés avec altération du rapport ventilation/perfusion, augmentation du travail ventilatoire, hypoxémie. Cette phase a comme caractéristique un afflux précoce de cellules dans la muqueuse des voies respiratoires, composante de l'inflammation pariétale, avec majoritairement des cellules mononucléées, et dans la lumière bronchique, composante de l'inflammation endoluminale, avec des polynucléaires neutrophiles et à un moindre degré des éosinophiles. Les lésions épithéliales (épithélium abrasé, débris nécrotiques) et l'immunosuppression viro-induite favorisent l'apparition de colonisations bactériennes. La dernière phase de réparation se prolonge environ 3 semaines et sa finalité est la restitution *ad integrum* de l'épithélium respiratoire ; les mécanismes sont complexes et incomplètement connus. La réponse immunitaire innée immédiate précède celle adaptative cellulaire et humorale.

Transmission du virus

Elle est soit indirecte par l'intermédiaire des mains et des surfaces contaminées, soit directe lors de la toux, des éternuements ou de la parole. Expérimentalement, le virus respiratoire syncytial (VRS) peut persister sur la peau et sur de nombreuses surfaces de l'environnement contaminées par des sécrétions nasales fraîches de sujets infectés de 30 minutes à 6 heures selon le type de surface, plus longtemps sur les surfaces non poreuses (jouets, matériels, plans de travail) et les gants que sur la peau (20 minutes). À partir de ces supports, il peut se transmettre par manuportage. En revanche, la transmission directe à distance n'est pas une caractéristique du VRS car il est contenu dans des particules de diamètre médian supérieur à 10 µm se déposant rapidement.

La transmission du virus influenza se fait essentiellement par voie directe à distance par l'intermédiaire d'aérosols de petites particules (microgouttelettes de Pflügge) émises par une personne contaminée lorsqu'elle éternue, permettant une progression rapide de personne à personne.[1] Les stratégies de contrôle de la transmission des infections nosocomiales respiratoires virales dépendent donc des mécanismes de diffusion de chaque agent pathogène. La meilleure mesure de prévention est le lavage des mains, elle doit être appliquée particulièrement en période d'épidémie non seulement en collectivité mais également au domicile. Il serait utile de recommander le lavage régulier des surfaces susceptibles d'être contaminées (jouets, table à langer). En période hivernale, l'organisation pédiatrique hospitalière doit être modifiée (diagnostic et regroupement géographique, gestion des flux avec report de l'admission) ainsi que celle des soins d'aval dispensés par les kinésithérapeutes et les médecins traitants (transmission nosocomiale en salle d'attente).

Spécificité du virus causal

Avec les moyens diagnostiques actuels, une identification virale au cours d'une bronchiolite est effective dans plus de 90 % des cas. Certains ont une place essentielle : le VRS, les rhinoentérovirus (RV/EV), le métapneumovirus, les coronavirus sans ignorer les virus para-influenza et influenza, voire les adénovirus.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

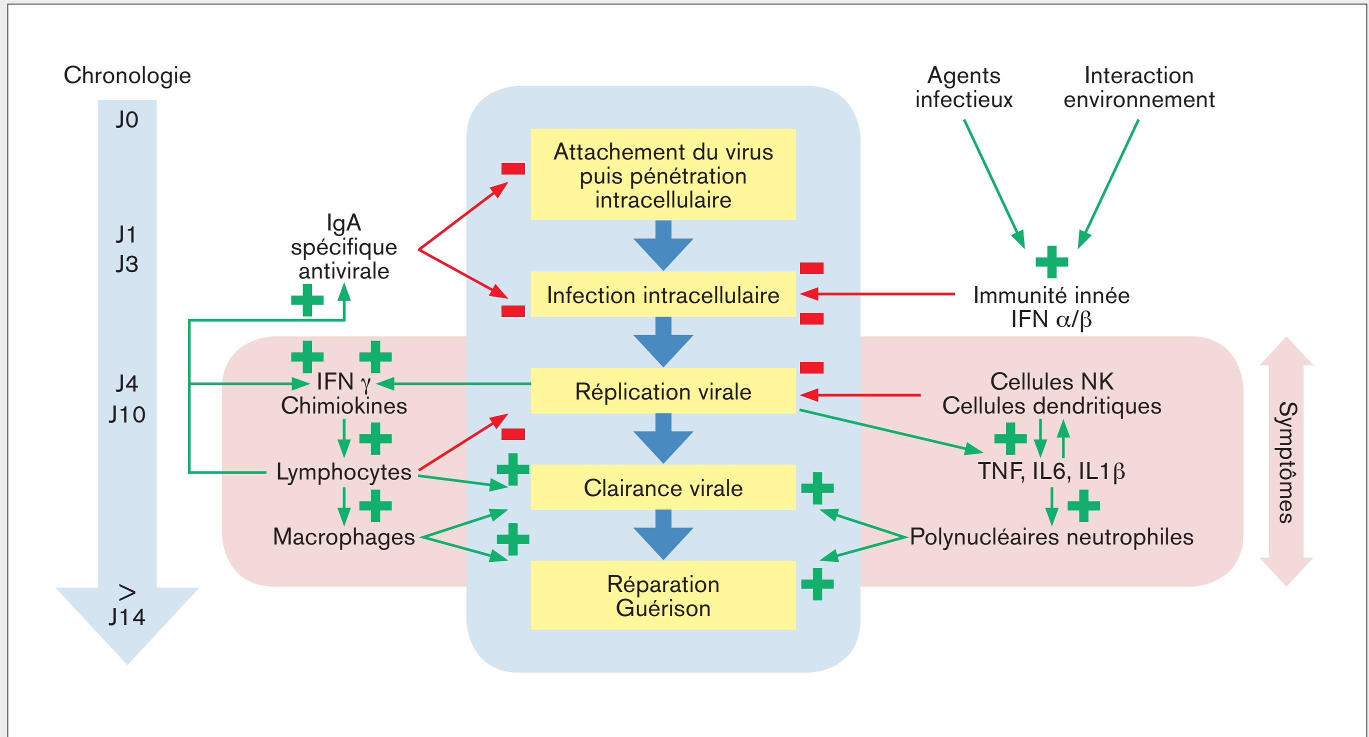


Figure. **Représentation schématique de la réponse à une infection virale respiratoire.** Ig : immunoglobulines ; IFN : interféron ; NK : *natural killer* ; TNF : *tumor necrosis factor.*

Barrière épithéliale et immunité innée

Les réponses immunitaires peuvent être protectrices ou délétères, une différence majeure existe entre une primo-infection ou des réinfections chez des nourrissons plus âgés, d'où une confusion avec un asthme viro-induit de pathogénie différente. Après liaison à un récepteur membranaire, le virus pénètre dans la cellule. La première défense est la mise en place par le système immunitaire inné d'un groupe de récepteurs qui reconnaît l'ARN viral comme motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) pour initier une réponse immunitaire antivirale (v. figure). Ces cellules infectées sécrètent un grand nombre de molécules, des cytokines pro-inflammatoires (interleukine de type 1 [IL-1], *tumor necrosis factor alpha* [TNF-α], IL-6), des chimiokines (IL-8, *macrophage inflammatory protein-1 alpha* [MIP-1α], RANTES), des interférons (IFN α/β) tenant une place essentielle dans l'immunité innée, des facteurs de croissance (*granulocyte colony stimulating factor* [GM-CSF]). Ces cytokines et chimiokines participent aux communications intercellulaires et provoquent un afflux de cellules immunes au niveau pulmonaire entretenant initialement la réponse inflammatoire. La réponse macrophagique alvéolaire à l'infection virale se manifeste par une augmentation de l'ARN messager de l'IL-6, IL-8 et du TNF-α (plus importante que lors d'un stimulus bactérien) parallèle à la libération d'interleukines.

Réponse immunitaire et réponse inflammatoire lors de l'infection à VRS

L'infection virale induit la sécrétion des anticorps contre la plupart des protéines du virus, mais cette réponse est insuffisante durant les premiers mois de vie. Les nourrissons ayant des titres élevés d'anticorps maternels sont mieux protégés contre l'infection et l'administration d'immunoglobulines monoclonales humanisées (palivizumab) diminue l'incidence des infections chez les enfants exposés à un risque d'infection sévère.

L'immunité cellulaire joue un rôle majeur dans l'évolution de l'infection. Une réponse immune inappropriée exprimerait une séméiologie plus intense lors d'une primo-infection virale. Cette hypothèse fut suggérée par l'échec dramatique des premiers essais vaccinaux anti-VRS des années 1960 : 80 % des enfants vaccinés furent hospitalisés pour une atteinte grave des voies respiratoires basses lors de l'épidémie suivante, et parmi eux deux décédèrent. Il existe une relation forte entre le taux des lymphocytes T cytoxiques (CTL) CD8+ spécifiques et le taux d'IFN γ induit par le VRS suggérant qu'une infection naturelle acquise à ce virus induit une réponse cellulaire T mémoire de type 1, en opposition avec la relation négative observée entre le nombre de lymphocytes CD8+ et le taux d'IL-4.[2] Les nourrissons ayant eu une réponse CTL spécifique adaptée ont significativement moins d'atteintes des voies aériennes inférieures lors des saisons hivernales suivantes. Cela suggère une protection par une réponse CTL spécifique qui se

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

pérennise par les expositions virales ultérieures. Un déficit de la réponse CTL rend compte d'une exagération de la maladie liée au VRS, c'est le résultat d'une immunité innée moins efficace pour contrôler la réplication virale initiale épithéliale.

La charge virale du VRS mesurée sur les aspirations nasopharyngées est corrélée au risque d'apnées, à la durée d'hospitalisation et à un transfert en réanimation plus fréquent.[3] L'orientation de la réponse immunitaire Th vers le phénotype 2 ferait intervenir les lésions épithéliales permettant une exposition accrue aux aéro-allergènes, l'augmentation des lymphocytes T produisant l'IL-4 après stimulation par certains aéro-allergènes serait un phénomène acquis en raison du système immunitaire encore modulable.[4] L'analyse du profil de cytokines et de chimiokines dans les sécrétions nasopharyngées selon le statut virologique et l'âge du nourrisson éclaire cette notion de fenêtre de vulnérabilité. Comparé aux enfants plus âgés, un nourrisson infecté par le VRS durant ses trois premiers mois a des concentrations locales plus importantes d'IL-4. Un profil similaire Th2 est retrouvé chez les nourrissons de moins de 3 mois infectés par les virus influenza et para-influenza. Par conséquent, la réponse immunitaire adaptative est dépendante de l'âge, le VRS n'étant pas l'unique responsable d'une orientation vers une réponse de type Th2 post-virale.[5]

Le système neurogène des voies aériennes a récemment été impliqué dans la cascade inflammatoire et bronchospastique post-virale. Les virus déclenchent la synthèse de bradykinines et tachykinines, telles la neurokine A et la substance P, bronchoconstrictives et pro-inflammatoires. Ces médiateurs exerceraient leurs effets biologiques en induisant la production de cys-LT. Le VRS amplifie cet effet en augmentant la transcription du récepteur neurokine (NK-) 1 qui médie l'effet inflammatoire et immunomodulatoire de la substance P.[6] Par ailleurs, le VRS induit la libération du *neurotrophin nerve growth factor* (NGF) qui conduit à court terme à une modification de la distribution des fibres neurosensorielles le long des voies aériennes amenant une exagération de l'inflammation neurogène post-infectieuse.[7] À ces mécanismes inflammatoires, l'amplification de la bronchoconstriction post-virale est aussi la conséquence de l'atteinte du système adrénergique par la diminution de la sensibilité des récepteurs bêta-adrénergiques et par action sur le récepteur muscarinique M2 présynaptique de la voie parasympathique post-ganglionnaire.

Particularités des infections à rhino-entérovirus

Contrairement à la majorité des virus à tropisme respiratoire, RV/EV n'induit qu'une faible réponse cytotoxique, cependant certains sérotypes parmi la centaine existant sont plus agressifs. L'*intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) est le récepteur de 90 % des sérotypes de RV/EV. Le RV/EV par lui-même amplifie son récepteur en augmentant l'expression d'ICAM-1 *via* une cascade métabolique impliquant le *nuclear factor kappa B* (NF-kB). L'IL-8 est probablement le principal acteur, il existe une corrélation étroite entre la concentration d'IL-8 dans les sécrétions nasales lors d'infection à ces virus et la symptomatologie clinique, association non retrouvée pour le VRS et les VPI.[8] Lors d'une expression respiratoire bruyante secondaire à une infection à RV, il existe des arguments d'une prédisposition à un déficit de la réponse innée et immuno-inflammatoire de type 1 amenant une plus grande agressivité de l'atteinte virale initiale, les lésions induites dans les territoires respiratoires inférieurs contribuent à un déficit supplémentaire fonctionnel, tandis que l'exagération d'une réponse de type 2 reste l'événement clef chez certains enfants. Les enfants issus de familles comportant au moins un parent atopique ont clairement une orientation de type 2 après une agression virale, et l'excrétion virale y est prolongée par déficit de la réponse de type 1.[9]

DEUX PROTOTYPES D'INFECTIONS VIRALES

Deux prototypes d'infections virales respiratoires associées aux bronchiolites sont représentés par le VRS et les rhino/entérovirus. Leurs mécanismes pathogéniques sont très différents, d'où des implications dans la prise en charge possible si une identification virale est réalisée. Le VRS a un potentiel cytopathique direct sur l'épithélium respiratoire et la croissance pulmonaire (récurrence bronchospatique et altération de la fonction respiratoire jusqu'à l'âge de 11 ans), il peut représenter plus de 80 % des indentifications virales chez les nourrissons de moins 3 mois, puis sa prévalence diminue avec l'âge et la symptomatologie devient moins sévère (immunité acquise). En revanche, pour les rhino-entérovirus, la prévalence devient prépondérante avec l'âge, ils induisent une cytotoxicité modérée mais stimulent la libération de médiateurs de l'inflammation par les cellules des voies aériennes. La susceptibilité de développer une bronchiolite à rhino-entérovirus est liée à un probable déficit de l'immunité innée et d'une orientation vers une réponse immunitaire de type Th2.

RÉFÉRENCES

1. Graman PS, Hall CB. Nosocomial viral respiratory infections. Semin Respir Infect 1989;4: 253-60.
2. Mbawuike IN, Wells J, Byrd R, Cron SG, Glezen WP, Piedra PA. HLA-restricted CD8_ cytotoxic T lymphocyte, interferon-gamma, and interleukin-4 responses to respiratory syncytial virus infection in infants and children. J Infect Dis 2001;183:687-96.
3. Hasegawa K, Jartti T, Mansbach JM, et al. Respiratory syncytial virus genomic load and disease severity among children hospitalized with bronchiolitis: multicenter cohort studies in the United States and Finland. J Infect Dis 2015;211:1550-9.
4. Pala P, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Metcalfe C, Sigurs N, Openshaw PJ. Enhanced IL-4 responses in children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. Eur Respir J 2002;20:376-82.
5. Kristjansson S, Bjarnarson SP, Wennergren G et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses during the first 3 months of life promote a local TH2-like response. J Allergy Clin Immunol 2005;116:805-11.
6. King KA, Hu C, Rodriguez MM, Romaguera R, Jiang X, Piedimonte G. Exaggerated neurogenic inflammation and substance P receptor upregulation in RSV-infected weanling rats. Am J Respir Cell Mol Biol 2001;24:101-7.
7. Hu C, Wedde-Beer K, Auais A, Rodriguez MM, Piedimonte G. Nerve growth factor and nerve growth factor receptors in respiratory syncytial virus-infected lungs. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002;283:L494-502.
8. Gern JE, Martin MS, Anklam KA, et al. Relationships among specific viral pathogens, virus-induced interleukin-8, and respiratory symptoms in infancy. Pediatr Allergy Immunol 2002;13:386-93.
9. Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:633-9.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Place des traitements inhalés dans la bronchiolite aiguë du nourrisson

Aucun n'est recommandé et ne remplace la désobstruction rhino-pharyngée

JEAN-CHRISTOPHE DUBUS, MÉLISANDE BARAVALLE-EINAUDI, SOPHIA BELLULO, VALÉRIE ARNOUX, BENOÎT STERLING, ANIA CARSIN

Services de pédiatrie et pneumologie pédiatrique, hôpital de La Timone-Enfants et hôpital Nord, AP-HM, Aix-Marseille Université, Marseille, France

jean-christophe.dubus@ap-hm.fr

La place des traitements autres que symptomatiques (désobstruction rhinopharyngée, oxygène, soutien alimentaire ou ventilatoire si besoin) dans la prise en charge de la bronchiolite du nourrisson a fait couler et continue de faire couler des hectolitres d'encre. Il ne se passe pas un mois sans une nouvelle publication sur le sujet, le plus souvent contradictoire avec la précédente… La cause virale et le mécanisme physiopathologique (obstruction bronchique ou bronchiolaire mécanique liée à des débris cellulaires, de l'hypersécrétion et/ou de l'œdème) pourraient être suffisants pour expliquer l'inintérêt de tout traitement.[1,2] Pourtant, parmi les très nombreux nourrissons atteints par ce premier épisode respiratoire à prédominance expiratoire, certains ont, probablement, leur première exacerbation d'asthme. Enfin, sous la pression parentale, il est parfois difficile de résister à la tentation de prescrire quelque chose… Le but de cette mise au point est de faire un focus sur la place des traitements inhalés dans la bronchiolite aiguë du nourrisson.

Les traitements inhalés : une gageure chez le nourrisson !

Aux âges qui nous concernent ici, seuls deux modes de délivrance médicamenteuse s'envisagent : l'aérosol-doseur pressurisé couplé à une chambre d'inhalation utilisée avec un masque facial et le nébuliseur couplé là encore à un masque facial.[3] Indépendamment des chambres d'inhalation ou nébuliseurs choisis qui ont une grande influence sur la quantité de particules délivrées, et plus encore qu'à d'autres âges, de nombreux facteurs peuvent venir compromettre le dépôt pulmonaire du médicament et donc son efficacité. L'anatomie de la sphère oto-rhino-laryngée (ORL), avec respiration nasale prépondérante jusqu'à l'âge de 18 mois, arrête plus volontiers les particules émises. Un volume courant plus faible, un diamètre bronchique plus étroit, une fréquence respiratoire plus élevée, un contrôle ventilatoire plus délicat minorent le dépôt pulmonaire. Une participation variable, parfois accompagnée de pleurs ou de mouvements de tête empêchant un contact parfait entre le visage et le masque facial, vient encore contrarier l'efficacité de cette voie d'administration. Le dépôt pulmonaire moyen obtenu varie selon les études de 2 à 4 % de la dose délivrée en conditions optimales, quel que soit le dispositif utilisé. Si l'enfant pleure, le dépôt chute à 0,3 %. Si l'administration se fait chez un enfant qui dort, la dose délivrée est diminuée par 2 et l'enfant se réveille en hurlant dans 75 % des cas. En cas de bronchiolite aiguë, le dépôt moyen est de l'ordre de 1,5 %. Ces données, importantes à connaître, peuvent expliquer les difficultés à prouver un effet pharmacologique d'un traitement par voie inhalée chez les enfants de moins de 2 ans.

Les différentes thérapeutiques inhalées à l'essai

Dans le cadre de la bronchiolite aiguë du nourrisson, de nombreux traitements inhalés ont pu être proposés (*v.* tableau).

Bronchodilatateurs

Bêta-2-agonistes de courte durée d'action

Différentes études montrent que la prescription de bêta-2-agonistes de courte durée d'action reste très ancrée chez les praticiens prenant en charge un nourrisson atteint de bronchiolite aiguë.[4] Pourtant, les différents méta-analyses et consensus de prise en charge ne recommandent leur usage ni chez les patients hospitalisés ni chez ceux pris en charge en ambulatoire.[1,2,5] Aucun effet autre que latéral (tachycardie, tremblement) ne semble attendu : pas d'amélioration de la saturation en oxygène ou du taux d'hospitalisation lors de délivrance aux urgences, pas de diminution de la durée d'hospitalisation lors de délivrance hospitalière, pas de diminution du temps de guérison lors de prise à domicile. En cas d'atopie marquée, il est proposé de reconsidérer malgré tout ce traitement.[2] Une évaluation clinique objective de la réponse bronchodilatatrice est alors nécessaire mais délicate à cet âge (dose de bêta-2-agoniste appropriée, voie d'administration, moment optimal de mesure de l'effet après administration, pourcentage d'amélioration attendu de la fréquence respiratoire ou de l'auscultation ?).

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

J.-C. Dubus déclare des liens ponctuels avec Aptalis, Novartis et Sanofi, et avoir été pris en charge lors de congrès par Aptalis, Novartis et GSK.

M. Baravalle-Einaudi, S. Bellulo et V. Arnoux déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

B. Sterling déclare avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacements pour congrès, par Mead Johnson Nutrition

A. Carsin déclare avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Stallergenes.

PRINCIPAUX TRAITEMENTS DISPONIBLES PAR VOIE INHALÉE ET LEUR INDICATION DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA BRONCHIOLITE AIGUË DU NOURRISSON EN 2016

	Mécanisme d'action	Dispositif	Recommandation
Bêta-2-agonistes (ex : salbutamol)	Bronchodilatateurs de courte durée d'action	Aérosol-doseur + chambre d'inhalation ou nébuliseur	Non recommandé (à reconsidérer si atopie sévère ?)
Anticholinergiques (ex : ipratropium)	Bronchodilatateur	Nébuliseur	Non recommandé
Adrénaline	Bronchodilatateur + vasoconstricteur	Nébuliseur	Non recommandé
Corticoïdes (ex : budésonide, fluticasone…)	Anti-inflammatoire	Aérosol-doseur + chambre d'inhalation ou nébuliseur	Non recommandé (ni en aigu ni en préventif)
Ribavirine	Antiviral	Nébuliseur (précautions d'emploi++)	Non recommandé
Sérum salé hypertonique 3 %	Agent osmotique	Nébuliseur	Non recommandé

Anticholinergiques

Donnés seuls ou en association avec le salbutamol, aucun effet positif n'a pu être démontré.[2]

Adrénaline

L'intérêt potentiel de l'adrénaline repose sur son mécanisme d'action qui est bêta-1, bêta-2 et alpha-agoniste, ce dernier pouvant peut-être, par vasoconstriction, diminuer l'œdème bronchiolaire. Les résultats des différentes études cliniques sont à relativiser par le praticien car ces études sont toutes menées avec la forme lévogyre de l'adrénaline (L-épinéphrine) et non avec la forme racémique dont nous disposons en France. Aux urgences, les nébulisations d'adrénaline diminuent le taux d'hospitalisation le jour même.[6] Une autre étude montre le bénéfice sur le taux d'admission à J7 d'un traitement associé à la dexaméthasone. Chez l'enfant hospitalisé, il n'y a pas de bénéfice clair sur la durée d'hospitalisation, même s'il est constaté un effet minime mais positif sur le score clinique en comparaison d'un traitement par placebo. En pratique, les recommandations sont de ne pas proposer d'adrénaline par voie inhalée, les doses et la tolérance étant, qui plus est, très variables.[1, 2]

Corticoïdes inhalés

En raison de leur délai d'action tardif (3 semaines par rapport à leur initiation), ils n'ont bien sûr aucun intérêt en aigu, seuls ou associés aux bronchodilatateurs. Ils ont aussi pu être proposés en prévention d'un possible asthme post-viral, sans aucun effet bénéfique noté. Au total, ils ne sont donc pas recommandés.[1, 2]

Ribavirine

La ribavirine est un antiviral qui peut être prescrit par voie intraveineuse ou par voie inhalée avec, dans ce cas, un nébuliseur particulier appelé SPAG-2 et des précautions importantes d'emploi et de sécurité pour le personnel soignant du fait du risque embryotoxique. Sur les plus de 100 études publiées, les résultats obtenus avec la ribavirine sont très contradictoires. Actuellement, son administration est restreinte aux patients immunodéprimés, porteurs du virus respiratoire syncytial, et sous ventilation assistée.[7]

Sérum salé hypertonique

Le sérum salé hypertonique est considéré en France comme un dispositif médical et non comme un médicament. Dans la bronchiolite du nourrisson, c'est la forme

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

à 3 % qui est principalement étudiée. Le sérum salé hypertonique améliorerait, grâce à son pouvoir osmotique, la qualité des sécrétions et faciliterait également les mouvements ciliaires. Les études ont été réalisées pour la plupart chez des enfants hospitalisés, avec constatation initiale, malgré des designs différents, d'une amélioration plus rapide du score clinique de détresse respiratoire et d'une diminution de la durée d'hospitalisation de 24 heures.[8] Les études plus récentes, incluant de plus grands nombres d'enfants, de gravité clinique plus homogène, ne retrouvent pas ces résultats, avec un effet tout à fait comparable des nébulisations de sérum salé hypertonique à 3 % et de celles de sérum physiologique. Quant aux études menées aux urgences, elles sont globalement négatives, ce qui paraît logique, la réalisation ponctuelle d'une ou de deux nébulisations pouvant difficilement améliorer de façon durable l'état clinique d'enfants atteints d'une pathologie respiratoire évoluant sur plusieurs jours. Au total, les nébulisations de sérum salé hypertonique à 3 % ne sont actuellement pas recommandées.[1, 2]

AUCUN TRAITEMENT INHALÉ N'EST RECOMMANDÉ

Aucun traitement inhalé n'est actuellement recommandé dans la bronchiolite aiguë du nourrisson. Il faut donc savoir expliquer aux familles les raisons justifiant leur non-utilisation et également les éduquer à ce soin oublié, mais pourtant primordial dans la prise en charge de cette virose respiratoire qu'est la désobstruction rhinopharyngée. Les autres soins symptomatiques sont primordiaux, avec hydratation satisfaisante de l'enfant et alimentation fractionnée pendant 24 à 48 heures. Une surveillance clinique rapprochée est souvent nécessaire.

RÉSUMÉ PLACE DES TRAITEMENTS INHALÉS DANS LA BRONCHIOLITE AIGUË DU NOURRISSON

Les traitements inhalés sont largement proposés en pratique clinique en cas de bronchiolite aiguë du nourrisson. Cependant, les niveaux de preuve d'efficacité sont en défaveur de ces traitements. Même s'ils méritent d'être mieux étudiés chez l'enfant atopique, les bêta-2-agonistes ne semblent pas avoir d'autres effets que latéraux. Les anticholinergiques ne sont pas recommandés. L'adrénaline, même si quelques effets positifs sont notés, non plus. Les corticoïdes ne sont utiles ni en aigu ni en prévention d'un potentiel asthme viral. La ribavirine, agent antiviral, est réservée à des indications très ciblées. Le sérum salé hypertonique, après avoir été un espoir, accumule les études négatives et n'est pas non plus indiqué. Au total, en 2016, aucun traitement inhalé n'est recommandé dans la bronchiolite aiguë du nourrisson.

SUMMARY USE OF INHALED TREATMENTS IN ACUTE VIRAL BRONCHIOLITIS IN INFANTS

Inhaled therapies are widely used by practitioners for treating acute viral bronchiolitis. Therefore, their efficacy has a low level of proof that does not sustain their use. Even if they need to be better studied in atopic infants, beta-2 agonists have no effect, excepted side effects. Anticholinergic drugs are not recommended. Adrenaline, despite some positive effects, is not recommended too. Corticosteroids are not useful, both for treating the acute problem and for preventing a possible post-viral asthma. Ribavirine, an antiviral agent, is reserved to very precise indications. At last, hypertonic saline, which has given some hopes, nowadays cumulates negative studies, and is no longer recommended. At all, in 2016, any inhaled treatment is recommended for treating acute viral bronchiolitis in infants..

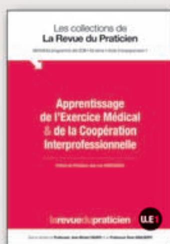
RÉFÉRENCES

1. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics 2014;134:e1474-502.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children. Clinical guideline NG9, NICE 2015. http://bit.ly/2e0j13u
3. DiBlasi RM. Clinical controversies in aerosol therapy for infants and children. Respir Care 2015;60:894-914.
4. Pailhous S, Bresson V, Loundou A, et al. Bronchiolite aiguë du nourrisson: enquête nationale au niveau des urgences pédiatriques. Arch Pediatr 2015;22:373-9.
5. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev 2014;6:CD001266.
6. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Epinephrine for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev 2011;6:CD003123.
7. Krilov LR. Respiratory syncytial virus disease: update on treatment and prevention. Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9:27-32.
8. Brooks CG, Harrison WN, Ralston SL. Association between hypertonic saline and hospital length of stay in acute viral bronchiolitis: a reanalysis of 2 meta-analyses. JAMA Pediatr 2016;170:577-84.

Retrouvez les meilleures ventes de l'année sur
larevuedupraticien.fr/livres

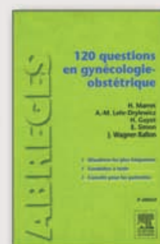













Livraison dans le monde entier


Bénéficiez de 5% de réduction avec le code OUV5

Lu et sélectionné par La Revue du Praticien

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

FOCUS

Place de la kinésithérapie respiratoire dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson

VINCENT GAJDOS
Service de pédiatrie générale, pôle FAME, Hôpitaux universitaires Paris-Sud (AP-HP), site Antoine-Béclère, Clamart, France
vincent.gajdos@aphp.fr

V. Gajdos déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

Parmi les mesures symptomatiques de prise en charge des bronchiolites aiguës du nourrisson, la kinésithérapie respiratoire a été proposée : son objectif est de faciliter le drainage et l'élimination des sécrétions trachéobronchiques. Le but ultime de la kinésithérapie respiratoire est de diminuer l'obstruction des voies aériennes, et ce faisant de diminuer la résistance et ainsi d'améliorer les échanges gazeux tout en diminuant le travail respiratoire. La technique actuellement proposée en France est la technique de l'augmentation du flux expiratoire associée ou non à la réalisation d'une toux provoquée.
On attend d'une mesure thérapeutique pour la prise en charge d'une pathologie qu'elle en diminue la morbidité, quelle que soit la manière de l'évaluer (taux d'hospitalisation, délai de guérison, confort, qualité de l'alimentation, recours au soin…).

Nourrissons hospitalisés : pas d'intérêt dans la prise en charge systématique

Les seuls travaux scientifiques dont nous disposons actuellement dans le cadre de la bronchiolite ont évalué l'efficacité de ces techniques de kinésithérapie chez des nourrissons sans antécédent particulier, hospitalisés.[1] Leurs résultats sont parfaitement concordants et montrent l'absence de bénéfice de ce traitement en termes de délai de guérison ; ainsi, il est maintenant admis que cette technique n'a pas sa place dans la prise en charge systématique des nourrissons hospitalisés pour bronchiolite.[2]

Formes légères ou modérées : pas de preuve d'efficacité

La question de la place de la kinésithérapie respiratoire dans la prise en charge des bronchiolites aiguës qui ne sont pas hospitalisées reste difficile à préciser du fait de l'absence de données scientifiques. Cependant, l'absence d'efficacité chez les nourrissons qui ont les formes les plus sévères de bronchiolite doit nous faire nous interroger sur son intérêt chez les nourrissons qui ont des formes modérées ou légères et qui ne sont pas hospitalisés. Nous aimerions qu'elle permette d'améliorer le confort, le sommeil et l'alimentation des nourrissons. Aucune étude n'a jusqu'alors permis de montrer un tel effet.

UNE TECHNIQUE DIFFICILEMENT RECOMMANDABLE

Il semble difficile de recommander la kinésithérapie respiratoire dans la prise en charge des bronchiolites aiguës du nourrisson sans antécédent particulier. Ces techniques de désobstructions devraient être réservées aux enfants atteints de bronchiolites et qui ont des terrains à risque majeur d'obstruction telles que les pathologies neuromusculaires ou les pathologies respiratoires chroniques.

RÉFÉRENCES

1. Roqué I Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaró J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. Cochrane Database Syst Rev 2016 Feb 1;2:CD004873.
2. Sterling B, Bosdure E, Stremler-Le Bel N, Chabrol B, Dubus JC. Bronchiolite et kinésithérapie respiratoire : un dogme ébranlé. Arch Pediatr 2015;22:98-103

ERRATUM



Dans la monographie **Maladie veineuse thromboembolique** (publiée en février 2015), une coquille s'est glissée dans le texte concernant les patients atteints de cancer (Meyer G. Maladie veineuse thromboembolique chez les patients atteints de cancer. Rev Prat 2015;65:216-9) : page 218 au début du paragraphe **Que faire en cas de récidive thromboembolique sous traitement ?**, il fallait lire :
« Même sous HBPM, la fréquence des récidives est de l'ordre de 7 %.[14] Dans cette circonstance, une augmentation de 20 % de la dose d'héparine peut être proposée ; cette option semble efficace et bien tolérée, mais ne repose que sur des données limitées ; elle doit n'être envisagée qu'en service spécialisé. »

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Épisodes répétitifs de bronchiolite et risque d'asthme

Les épisodes sifflants de la petite enfance révèlent un terrain à risque d'épisodes ultérieurs

CHRISTOPHE DELACOURT
Service de pneumologie pédiatrique, centre de référence des maladies respiratoires rares de l'enfant, centre de ressources et de compétences pour la mucoviscidose, hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France
christophe.delacourt@aphp.fr

C. Delacourt déclare des liens ponctuels avec AbbVie et Chiesi et avoir été pris en charge lors de congrès par Mundipharma.

La bronchiolite aiguë du nourrisson est une pathologie très fréquente, avec un fort impact sur notre système de soins.[1] Au-delà de ces conséquences à très court terme, de nombreux nourrissons vont avoir des manifestations respiratoires récidivantes ou une hyperréactivité bronchique après un premier épisode de bronchiolite. Bien que ces manifestations sifflantes viro-induites des premières années soient réputées d'évolution favorable avant l'âge scolaire dans la majorité des cas,[2] elles sont en fait susceptibles d'être associées à des symptômes persistants ou à des anomalies fonctionnelles durables.[3, 4] Il y a un enjeu majeur autour de la préservation du capital respiratoire de ces enfants, puisqu'il est désormais démontré que la perte fonctionnelle respiratoire au cours de l'enfance est un facteur de risque de broncho-pneumopathie obstructive (BPCO) à l'âge adulte.[5]

Devenir symptomatique des nourrissons ayant des bronchiolites répétées

Volontairement, nous n'utiliserons que rarement le terme « d'asthme » pour le devenir de ces enfants. En effet, la quasi-totalité des cohortes évaluant l'histoire naturelle de ces enfants se focalisent non pas sur un diagnostic d'asthme mais sur un symptôme, le *wheezing*. Selon la définition de la *Global Initiative for Asthma* (GINA), l'asthme est habituellement caractérisé par une inflammation chronique des voies aériennes et associe non seulement la notion de symptômes (dont le *wheezing*), variables dans le temps, mais également la notion d'obstruction des voies aériennes également variable dans le temps.[6] D'assez nombreux arguments existent désormais pour penser que des facteurs développementaux très précoces conditionnent le calibre des voies aériennes. Ce calibre « constitutionnel » des voies aériennes pourrait jouer un rôle majeur dans la survenue d'épisodes précoces de *wheezing* mais également dans leur persistance, indépendamment des phénomènes inflammatoires classiquement associés à l'asthme. Nos connaissances sont actuellement principalement fondées sur des cohortes d'enfants suivis depuis leur naissance jusqu'à l'âge adulte, appelées « *birth cohorts* ». Ces cohortes sont riches d'enseignement, mais ne prennent qu'exceptionnellement en compte ces facteurs développementaux. Pour mieux comprendre le rôle de ces facteurs, de nouvelles cohortes se sont mises en place, avec un suivi prospectif dès le début de la grossesse, les « *pre-birth cohorts* ». Ces nouvelles cohortes permettront de mieux comprendre les rôles respectifs des facteurs constitutionnels et de l'asthme dans la persistance du *wheezing* chez les jeunes enfants.

Plusieurs grandes cohortes attestent du risque de persistance à moyen terme d'épisodes répétés de *wheezing* chez les enfants ayant une infection virale documentée au cours de leur première année de vie. Dans une large étude de cohorte rétrospective américaine (n = 72 602 enfants), il a ainsi été montré que l'infection par le virus respiratoire syncytial (VRS) avant l'âge de 1 an était significativement associée à un risque de *wheezing* récurrent la 5e année, comparativement aux enfants non infectés par le VRS, et que ce risque était d'autant plus élevé que l'infection était sévère.[7] Deux autres larges cohortes américaines, la *Northern California Kaiser Permanente* (KPNC) [n : 81 550 enfants], et la *Tennessee Medicaid* (TennCare) [n : 182 460 enfants], confirment ce risque.[8] À l'âge de 6 ans, la proportion d'enfants ayant des symptômes d'asthme est presque 2 fois plus élevée chez les enfants ayant des antécédents de bronchiolite du nourrisson.[8] Dans une cohorte d'enfants néerlandais suivis depuis la naissance, le risque d'asthme à l'âge de 6 ans était 3,1 fois plus élevé (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,3-7,5) chez les patients auparavant hospitalisés pour bronchiolite à VRS, comparativement aux enfants non hospitalisés.[9] Après 6 ans, les infections virales de la petite enfance restent associées à une morbidité respiratoire significativement augmentée, incluant une fréquence plus élevée de symptômes d'asthme et des anomalies fonctionnelles respiratoires. Une cohorte montre ainsi qu'à 18 ans l'augmentation du *wheezing* est très significativement supérieure chez les enfants ayant été hospitalisés pour bronchiolite à VRS (39 %), comparativement au groupe contrôle (9 %).[10] En 2013, une revue systématique de 28 articles a montré un risque supérieur de développer un asthme chez les enfants hospitalisés pour bronchiolite *versus* les enfants non hospitalisés.[11]

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Ces données à long terme témoignent des conséquences durables des infections virales sifflantes de la petite enfance. Cela remet partiellement en cause le phénotype du jeune enfant « siffleur transitoire », défini par la récurrence d'épisodes de *wheezing* durant les 3 premières années de vie, mais sans persistance des symptômes après cette période. Dans leur description classique, ces enfants n'ont pas de contexte atopique mais plutôt des facteurs de risque associés à une réduction du calibre des voies aériennes.[2]

On sait maintenant que ce schéma est beaucoup trop simpliste. En effet, le suivi à long terme de ces mêmes enfants montre que parmi ces siffleurs en apparence transitoires, presque 30 % vont avoir à nouveau des symptômes au cours de l'enfance, de l'adolescence ou « jeune adulte ».[12] Une enquête transversale italienne confirme ces chiffres : environ 70 % des asthmes préscolaires ont disparu 20 ans plus tard, ce qui signifie la persistance de symptômes pour environ 30 % d'entre eux.[13] Les chiffres sont même un peu plus élevés dans une cohorte australienne, où 40 à 50 % des enfants ayant des manifestations viro-induites durant les années préscolaires continuent à avoir des symptômes quand ils sont de jeunes adultes.[14] Enfin, le fait d'avoir eu des épisodes de *wheezing* dans les premières années de vie est un facteur de risque de réapparition de symptômes chez le jeune adulte après une période de rémission durant l'enfance.[15] Nous pouvons donc conclure que les épisodes sifflants du nourrisson ou du jeune enfant révèlent un terrain à risque d'épisodes ultérieurs, même à long terme. Différents facteurs, constitutionnels et environnementaux, peuvent influencer cette histoire naturelle.

Hyperréactivité bronchique et atopie : les deux facteurs clés de la persistance de symptômes sifflants

L'hyperréactivité bronchique joue un rôle majeur et indépendant dans l'histoire naturelle des manifestations sifflantes du jeune enfant. Elle est significativement associée non seulement à la persistance des symptômes de l'enfance à l'âge adulte mais également à la réapparition des symptômes après une période de rémission.[15] Cette hyperréactivité bronchique peut être mesurée dès la naissance, témoignant d'un facteur de terrain préexistant aux premières infections virales. Il a été démontré que le risque d'asthme à 6 ans était d'autant plus élevé qu'une hyperréactivité bronchique était mesurée à la naissance, et persistante à 6 ans.[16] L'hyperréactivité est également associée à un risque d'altération fonctionnelle respiratoire, les enfants avec une hyperréactivité bronchique précoce et durable ayant le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) le plus bas à 6 ans.[16] Dans une cohorte prospective de 129 nourrissons avec épisodes récurrents de *wheezing*, suivis à l'hôpital Necker (Paris, France), il a également été montré le lien entre symptômes persistants à l'âge de 9 ans, hyperréactivité bronchique et altérations fonctionnelles.[4] En particulier, dans cette étude, il est montré que l'hyperréactivité bronchique à 5 ans prédit l'altération fonctionnelle mesurée à 9 ans.

Le niveau d'hyperréactivité bronchique est en partie influencé par le calibre des voies aériennes.[17] Ce calibre est dépendant de deux types de facteur : d'une part, des facteurs déterminant le diamètre de repos des voies aériennes, mesuré après bronchodilatation maximale, et intégrant des facteurs constitutionnels et des facteurs de remodelage post-natals de la paroi des voies aériennes ; et d'autre part, des facteurs influençant le calibre de base, mesuré avant toute bronchodilatation, et intégrant principalement les phénomènes d'hypertrophie du muscle lisse et d'inflammation observés dans l'asthme.

Ce rappel physiologique permet de comprendre l'intérêt récent pour le rôle des facteurs développementaux dans l'histoire naturelle des symptômes sifflants de l'enfant. Il est désormais démontré que des facteurs prénatals influençant le développement des voies aériennes conditionnent leur calibre de repos mesurable après la naissance, et modifient le risque de survenue de symptômes sifflants après la naissance, probablement par des variations du niveau d'hyperréactivité bronchique **(*v.* figure)**. Dans une cohorte d'enfants néerlandais, suivis depuis la période prénatale, la qualité de la croissance fœtale est corrélée au calibre des voies aériennes à 6 ans, mesuré par les résistances des voies aériennes, lui-même corrélé à la présence d'un asthme.[18] Dans la cohorte de Tucson (Arizona), il est par ailleurs montré que la fonction respiratoire mesurée à l'âge adulte est directement corrélée au capital respiratoire présent à la naissance, les enfants nés avec les voies aériennes de plus petit calibre gardant le profil obstructif le plus marqué à l'âge adulte.[19] Ce phénomène de « couloir » fonctionnel depuis la naissance est indépendant des symptômes respiratoires post-natals.[19]

Le tabagisme maternel est un des facteurs connus comme influençant la croissance des voies aériennes durant la période fœtale. Les effets délétères à long terme du tabagisme maternel durant la grossesse sont particulièrement bien illustrés par l'évaluation à 14 ans d'une cohorte australienne de 1 129 enfants suivis depuis la naissance.[20] Dans cette étude, le taux de symptômes sifflants ou avec un syndrome obstructif fonctionnel est 2 fois plus élevé chez les adolescents dont la mère a fumé durant sa grossesse que chez ceux dont la mère n'a pas fumé.

Des petites voies aériennes constitutionnelles pourraient donc directement contribuer à un sur-risque de symptômes sifflants dans la petite enfance et à leur persistance jusqu'à l'âge adulte. Les facteurs environnementaux post-natals vont toutefois moduler ce risque. Dans une cohorte de 411 enfants suivis de la naissance à 7 ans, il a été montré que les enfants ayant de l'asthme à 7 ans avaient un syndrome obstructif fonctionnel plus marqué

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

à la naissance que les enfants sans asthme, confirmant le rôle physiopathologique des petites voies aériennes constitutionnelles dans la survenue de symptômes sifflants chez l'enfant.[3] Mais cette étude montre également que le syndrome obstructif s'aggrave avec l'âge chez les enfants avec asthme, alors que le couloir fonctionnel reste stable chez les enfants sans asthme, suggérant que la persistance de symptômes est associée à des phénomènes précoces de remodelage des voies aériennes qui réduisent plus encore leur calibre.[3] En accord avec cette étude, il a été récemment démontré que l'épaisseur de la membrane basale ou du muscle lisse des voies aériennes augmentait avec l'âge chez le nourrisson asthmatique.[21] Le rôle de ces facteurs environnementaux post-natals est également fortement suggéré dans la corrélation observée entre croissance fonctionnelle respiratoire de l'enfant et exposition aux polluants atmosphériques.[22] Le tabagisme actif chez l'adolescent ou le jeune adulte est également un facteur de risque significatif de réapparition de symptômes sifflants après une période de rémission au cours de l'enfance.[15] L'atopie, comme l'hyperréactivité bronchique, est significativement associée à la persistance des symptômes de l'enfance à l'âge adulte et à la réapparition des symptômes après une période de rémission.[15] La sensibilisation précoce à des aéro-allergènes est associée à un sur-risque d'asthme, indépendamment des infections virales de la petite enfance.[23] Certaines études ont suggéré que les bronchiolites sévères du nourrisson augmentaient le risque de sensibilisation allergénique et d'allergie à l'âge adulte.[10] Cette relation de cause à effet entre infection virale et allergie reste toutefois controversée, d'autres équipes n'ayant pas retrouvé d'association entre sensibilisation allergénique et infection précoce à VRS, tout en identifiant un sur-risque d'asthme.[24] L'atopie intervient également très certainement dans les phénomènes de remodelage précoce des voies aériennes, puisqu'une sensibilisation précoce aux acariens, avant l'âge de 3 ans, associée à une forte exposition à ces allergènes, est associée à une perte fonctionnelle respiratoire mesurable à 7 ans.[25]

Perte fonctionnelle respiratoire : interactions entre facteurs développementaux et facteurs environnementaux

La persistance de symptômes sifflants chez l'enfant peut être comprise par l'installation d'un cercle vicieux entre symptômes et altérations fonctionnelles (*v.* figure). L'entrée dans ce cercle vicieux est facilitée à la fois par les facteurs développementaux et par les facteurs environnementaux post-natals. L'enjeu à long terme de ce cercle vicieux est celui du risque de BPCO à l'âge adulte. En effet, l'analyse simultanée de trois grandes cohortes de sujets adultes a montré qu'environ la moitié des adultes développant une BPCO avaient déjà une perte fonctionnelle mesurable « jeune adulte », avant le début des symptômes.[5] De plus, parmi les jeunes adultes ayant un VEMS inférieur à 80 % de la théorique avant 40 ans, environ un quart vont développer une BPCO.[5] Il y a donc un enjeu majeur à briser ce cercle vicieux et à ralentir la perte fonctionnelle respiratoire dès l'enfance.

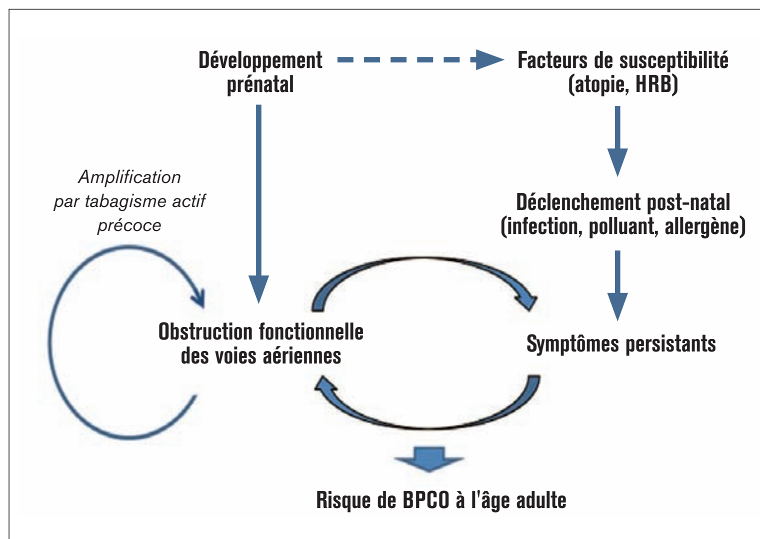


Figure. Interactions entre symptômes persistants et altérations fonctionnelles respiratoires, et contribution des facteurs constitutionnels de l'hôte et des facteurs post-natals à l'installation d'un cercle vicieux.
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; HRB : hyperréactivité bronchique.

Cet enjeu est d'autant plus crucial que le taux de déclin de la fonction pulmonaire en réponse à des facteurs environnementaux est probablement d'autant plus rapide que le calibre des voies aériennes est initialement plus petit. Plusieurs études suggèrent un effet délétère synergique entre le tabagisme actif à l'adolescence et une altération préexistante des voies aériennes.[26] En utilisant les données de la cohorte Tucson, une équipe a montré qu'à l'âge de 26 ans, les sujets qui avaient été exposés au tabagisme parental et avaient débuté un tabagisme actif avaient des valeurs du rapport volume expiratoire maximal durant la 1re seconde/capacité vitale forcée (VEMS/CVF) significativement plus basses que ceux qui ne cumulaient pas ces deux facteurs de risque.[27] L'effet délétère synergique entre ces deux facteurs était fortement suggéré par un déclin plus rapide du rapport VEMS/CVF entre l'âge de 11 ans et l'âge de 26 ans dans ce sous-groupe.[27] Expérimentalement, cet effet délétère synergique a été démontré récemment chez la souris.[28] En accord avec le concept de cercle vicieux entre altérations fonctionnelles et symptômes, il a également été montré que le tabagisme actif pendant l'adolescence était associée à une respiration sifflante à l'âge de 18 ans uniquement chez les sujets ayant une fonction pulmonaire diminuée dans la petite enfance.[29]

>>>

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

BRONCHIOLITE AIGUË DU NOURRISSON

RÉSUMÉ ÉPISODES RÉPÉTITIFS DE BRONCHIOLITE ET RISQUE D'ASTHME

La répétition d'épisodes de dyspnée sifflante durant la petite enfance est un facteur de risque d'asthme persistant au cours de l'enfance, de l'adolescence et chez le jeune adulte. Des facteurs constitutionnels de l'hôte contribuent à la fois à la survenue des premiers épisodes sifflants et à leur persistance. Ces facteurs jouent notamment un rôle important dans la croissance prénatale des voies aériennes. Des facteurs post-natals, inflammatoires ou environnementaux interagissent avec ces facteurs constitutionnels pour moduler le calibre des voies aériennes et le niveau d'hyperréactivité bronchique. Un cercle vicieux se crée entre symptômes persistants et altérations fonctionnelles respiratoires, pouvant prédisposer à long terme au développement d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive.

SUMMARY RISK OF PERSISTENT ASTHMA FOLLOWING INFANT BRONCHIOLITIS

Repetition of wheezing episodes during early childhood is a risk factor of persistent asthma during childhood, adolescence and young adulthood. Host constitutional factors contribute both to the occurrence of the first wheezing episodes and of their persistence. These factors play a particularly important role in prenatal airway growth. Postnatal factors, inflammatory or environmental, interact with these constitutional factors to modulate the airway caliber and the level of bronchial hyperresponsiveness. A vicious circle is created between persistent symptoms and lung functional alterations that may predispose in the long term to the development of chronic obstructive pulmonary disease.

RÉFÉRENCES

1. Che D, Nicolau J, Bergounioux J, Perez T, Bitar D. Bronchiolite aiguë du nourrisson en France : bilan des cas hospitalisés en 2009 et facteurs de létalité. Arch Pediatr 2012;19:700-6.
2. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995;332:133-8.
3. Bisgaard H, Jensen SM, Bonnelykke K. Interaction between asthma and lung function growth in early life. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:1183-9.
4. Delacourt C, Benoist MR, Le Bourgeois M, et al. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and impaired lung function after infantile asthma. PLoS One 2007;2:e1180.
5. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2015;373:111-22.
6. Global Initiative for Asthma. www.ginasthma.org/ 2016.
7. Escobar GJ, Masaquel AS, Li SX, Walsh EM, Kipnis P. Persistent recurring wheezing in the fifth year of life after laboratory-confirmed, medically attended respiratory syncytial virus infection in infancy. BMC Pediatr 2013;13:97.
8. James KM, Gebretsadik T, Escobar GJ, et al. Risk of childhood asthma following infant bronchiolitis during the respiratory syncytial virus season. J Allergy Clin Immunol 2013;132:227-9.
9. Zomer-Kooijker K, van der Ent CK, Ermers MJ, Uiterwaal CS, Rovers MM, Bont LJ. Increased risk of wheeze and decreased lung function after respiratory syncytial virus infection. PLoS One 2014;9:e87162.
10. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. Thorax 2010;65:1045-52.
11. Szabo SM, Levy AR, Gooch KL, Bradt P, Wijaya H, Mitchell I. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. Paediatr Respir Rev 2013;13:S9-15.
12. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. Lancet 2008;372:1058-64.
13. De Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bugiani M, Marinoni A, Giammanco G. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. J Allergy Clin Immunol 2002;110:228-35.
14. Tai A, Tran H, Roberts M, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. J Allergy Clin Immunol 2014;133:1572-8.
15. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N Engl J Med 2003;349:1414-22.
16. Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, Lesouef PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:37-42.
17. Brown RH, Pearse DB, Pyrgos G, Liu MC, Togias A, Permutt S. The structural basis of airways hyperresponsiveness in asthma. J Appl Physiol (1985) 2006;101:30-9.
18. Sonnenschein-van der Voort AM, Gaillard R, de Jongste JC, Hofman A, Jaddoe VW, Duijts L. Foetal and infant growth patterns, airway resistance and school-age asthma. Respirology 2015;21:674-82.
19. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. Lancet 2007;370:758-64.
20. Hollams EM, de Klerk NH, Holt PG, Sly PD. Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:401-7.
21. Lezmi G, Gosset P, Deschildre A, et al. Airway Remodeling in Preschool Children with Severe Recurrent Wheeze. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:164-71.
22. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, et al. Association of improved air quality with lung development in children. N Engl J Med 2015;372:905-13.
23. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. J Allergy Clin Immunol 2012;130:91-100.
24. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:386-92.
25. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. Lancet 2006;368:763-70.
26. Upton MN, Smith GD, McConnachie A, Hart CL, Watt GC. Maternal and personal cigarette smoking synergize to increase airflow limitation in adults. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:479-87.
27. Guerra S, Stern DA, Zhou M, et al. Combined effects of parental and active smoking on early lung function deficits: a prospective study from birth to age 26 years. Thorax 2013;68:1021-8.
28. Drummond D, Baravalle-Einaudi M, Lezmi G, et al. Combined effects of in utero and adolescent tobacco smoke exposure on lung function in C57B1/6J mice. Environmen Health Perspect 2016;in press.
29. Mullane D, Turner SW, Cox DW, Goldblatt J, Landau LI, le Souef PN. Reduced infant lung function, active smoking, and wheeze in 18-year-old individuals. JAMA Pediatr 2013;167:368-73.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN